

Magnetske nanočestice

Zavidić, Virna

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:553490>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Virna Zavidić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

**MAGNETSKE NANOČESTICE:
PRIPRAVA, FIZIKALNA SVOJSTVA I
PRIMJENA U BIOMEDICINI**

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za opću i anorgansku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Marina Cindrić

Zagreb, 2019.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

22. kolovoza 2019.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

6. rujna 2019.

Mentor rada: prof. dr. sc. Marina Cindrić

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME.....	5
2.1. Priprava	5
2.1.1. <i>Kemijska sinteza</i>	<i>5</i>
2.1.2. <i>Koprecipitacija</i>	<i>6</i>
2.1.3. <i>Termički raspad.....</i>	<i>7</i>
2.1.4. <i>Mikroemulzija.....</i>	<i>7</i>
2.1.5. <i>Hidrotermalna sinteza.....</i>	<i>8</i>
2.1.6. <i>Sinteza potpomognuta mikrovalovima</i>	<i>8</i>
2.2. Fizikalna svojstva.....	8
2.2.1. <i>Općenito</i>	<i>8</i>
2.2.2. <i>Magnetizam</i>	<i>9</i>
2.3. Primjena u medicini.....	15
2.3.1. <i>In vivo primjena.....</i>	<i>16</i>
2.3.1.1. <i>Primjena u terapijske svrhe</i>	<i>16</i>
2.3.1.2. <i>Dopremanje lijekova do ciljnog tkiva/organa.....</i>	<i>18</i>
2.3.1.3. <i>Uporaba u dijagnostici</i>	<i>24</i>
2.3.1.4. <i>Uporaba pri obnovi tkiva.....</i>	<i>24</i>
2.3.2. <i>In vitro primjena.....</i>	<i>25</i>
2.3.2.1. <i>Uporaba u dijagnostici</i>	<i>25</i>
2.3.2.1.1. <i>Odjeljivanje i označavanje.....</i>	<i>25</i>
2.3.2.1.2. <i>Magnetorelaksometrija</i>	<i>25</i>
2.3.2.1.3. <i>Magnetska rezonancija</i>	<i>26</i>
2.3.2.1.4. <i>Biološko odjeljivanje.....</i>	<i>27</i>
2.3.2.2. <i>Uporaba u katalizi.....</i>	<i>28</i>
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXIX

§ Sažetak

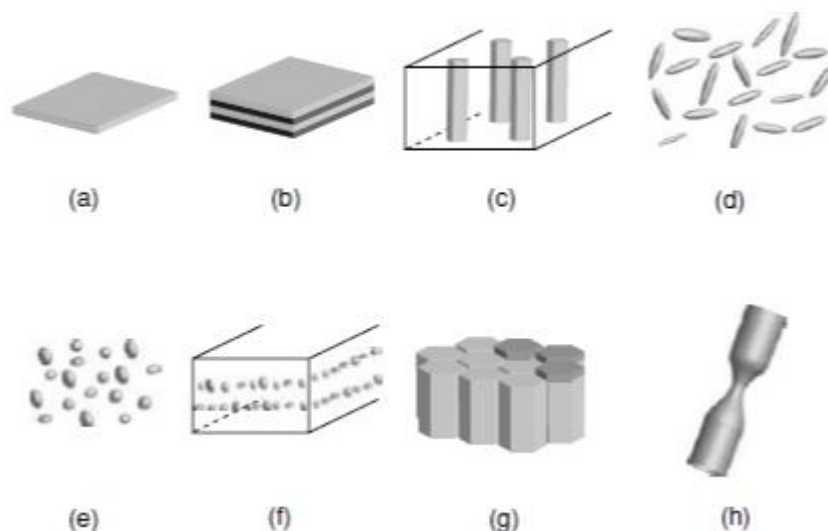
Magnetske nanočestice, odnosno nanočestice općenito u posljednjih su tridesetak godina postale najistraživanije područje prirodnih znanosti i predmet mnogih znanstvenih istraživanja. Razlog tome je velika specifična površina takvih čestica koja je uzrok njihovih jedinstvenih svojstava te velike reaktivnosti. Još jedan uzrok specifičnih svojstava nanočestica su njihove male dimenzije zbog kojih kvantni efekti dolaze do izražaja.

Svojstva magnetskih nanočestica ovise i o metodi njihove sinteze. Tako se odabirom odgovarajuće metode mogu postići željena kemijska, magnetska i fizikalna svojstva nanočestica poput veličine, oblika, površine, zaštitnog sloja itd.

Upravo su obećavajuća svojstva ovih čestica razlog njihove sve veće i šire primjene u različitim znanstvenim područjima od medicine do industrije. Od posebne je važnosti njihova primjena u biomedicini zbog sposobnosti ciljanog uništavanja tumorskih stanica u organizmu, uzrokujući pritom minimalnu štetu okolnom tkivu za razliku od konvencionalnih metoda liječenja.

§ 1. UVOD

Nanomaterijal je materijal dimenzija od 1 do 100 nanometara. Nanoklasteri su ultrasitne čestice nanometarskih dimenzija koje se nalaze između molekula i mikroskopskih struktura.¹ Magneti građeni od nanomaterijala mogu imati jednu, dvije ili tri dimenzije (slika 1). Najraznovrsnije jednodimenzionalne magnetske nanostrukture su tanki filmovi, koji nalaze primjenu u mnogim magnetskih uređajima. Dvodimenzionalne strukture su uglavnom nanožice, koje mogu imati oblik igle ili mogu tvoriti nanokompozite. One mogu biti obavijene slojevima od različitog materijala. Tri dimenzije definiraju nanočesticu.^{2a} Nanočestice također mogu postojati zasebno, biti dispergirane ili pak tvoriti razne kompozite strukturirane u linije ili u ravnine (slika 2). Neki od primjera nanočestica poredanih u ravnine su filmovi koji se sastoje od više slojeva i Co-Pt-Co filmovi.



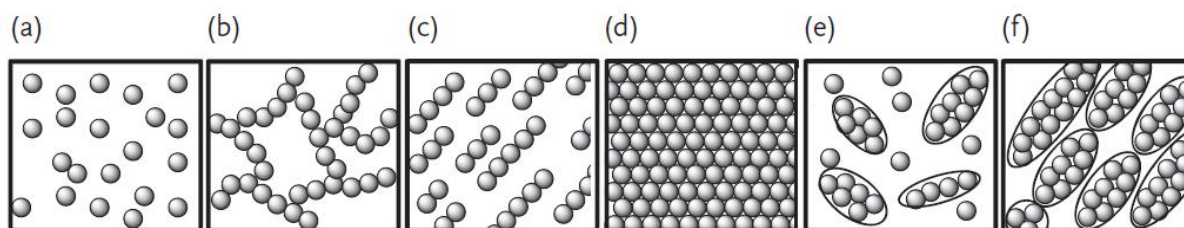
Slika 1. Primjeri magnetskih nanostrukture:

jednodimenzionalne: (a) tanki film i (b) struktura sastavljena od više slojeva

dvodimenzionalne: (c) nanožice i (d) čestice u obliku igle

trodimenzionalne: (e) nanočestice, (f) nanokompoziti, (g) tanki filmovi za snimanje i (h)

nanosuženje. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.^{2a}

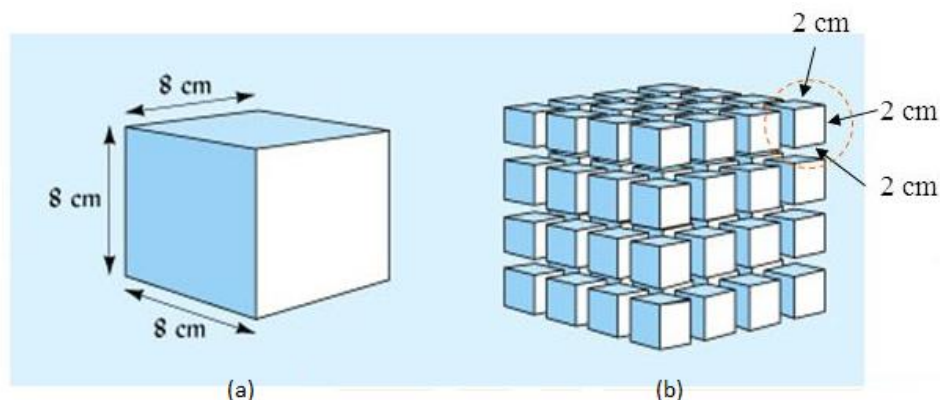


Slika 2. Tipičan prikaz mnoštva nanočestica:

(a) nasumična struktura; (b) nelinearna, neorganizirana struktura; (c) strukturno poravnanje; (d) gusto pakirana struktura; (e) uređena struktura (dispergirana); (f) uređena struktura (gusta). Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.³

Veličina nanočestica određuje njihovu aktivnu površinu (što su manje to je površina veća) pa na taj način izravno određuje njihova svojstva i reaktivnost⁴ (slika 3). Magnetske nanočestice su izrazito kemijski aktivne pa ih je stoga potrebno zaštititi od npr. oksidacije, a to se postiže omatanjem jezgre zaštitnim slojem. Iako je takva modifikacija korisna, ona dovodi do smanjenja magnetskih svojstava takvih čestica. Svojstva materijala sastavljenih od magnetskih nanočestica su rezultat intrinzičnih svojstava čestica i interakcije između njih.⁵

U posljednjih je nekoliko desetljeća puno pažnje posvećeno sintezi magnetskih nanočestica. Valja naglasiti da se njihova sinteza razlikuje s obzirom na razlike u veličini te različita svojstva. Kontrola parametara prilikom sinteze nanočestica može odrediti njihovu konačnu veličinu te prostorni raspored, posebice u prisutnosti surfaktanata⁶, odnosno površinski aktivnih tvari. Kemijske metode se široko primjenjuju za proizvodnju nanomaterijala zbog njihove jednostavne prirode i potencijala za proizvodnju velike količine konačnog produkta.⁷ Ovim je metodama moguće sintetizirati čestice u rasponu od nekoliko nanometara do nekoliko mikrometara, a kontrola veličine ostvaruje se tijekom nukleacije i rasta te prilagođavanjem reakcijskih uvjeta, kao npr. vremena, temperature i koncentracije reagenasa i surfaktanata. Uglavnom veličina čestica raste povećanjem temperature i vremena reakcije.



Slika 3. Objasnjenje specifične površine na primjeru kocke. (a) Prema formuli za površinu kvadrata ($P = a^2$) može se odrediti površina jedne strane kocke. Slijedi da ona iznosi $P = (8 \text{ cm})^2 = 64 \text{ cm}^2$. Budući da kocka ima šest strana, slijedi da je njeno oplošje $O = 6 \times a^2 = 6 \times 64 \text{ cm}^2 = 384 \text{ cm}^2$. (b) Ukoliko se ta ista kocka podijeli na 64 manje kocke tako da novonastale kockice imaju duljinu stranica $a = 2 \text{ cm}$, svakoj od njih će površina jedne strane iznositi $P = (2 \text{ cm})^2 = 4 \text{ cm}^2$. Oplošje svake kockice u tom će slučaju iznositi $O = 6 \times 4 \text{ cm}^2 = 24 \text{ cm}^2$. Budući da 64 takve kockice zauzimaju isti volumen kao kocka iz (a) slučaja, njihovo sveukupno oplošje iznosi $O = 64 \times 24 \text{ cm}^2 = 1536 \text{ cm}^2$. Može se zaključiti da ukoliko se kocka podijeli na manje kockice, njihova će specifična površina odnosno oplošje biti puno veće. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.⁸

Čestice se mogu klasificirati s obzirom na njihovo ponašanje tijekom primjene vanjskog magnetskog polja.¹ Tako razlikujemo više vrsta magnetskog ponašanja: dijagnetizam, feromagnetizam, paramagnetizam, superparamagnetizam, antiferomagnetizam i ferimagnetizam.

Zahvaljujući svojoj specifičnoj veličini i fizikalno-kemijskim svojstvima, magnetske nanočestice nalaze primjenu u biotehnologiji, biomedicini, medicinskoj dijagnostici (NMI), biologiji, inženjerstvu, industriji, okolišu, u analitičke svrhe itd.

Kod uporabe u biomedicinske svrhe važno je da čestica pokazuje paramagnetizam pri sobnoj temperaturi te da je biokompatibilna i stabilna pri fiziološkim uvjetima i neutralnom pH. Magnetske se nanočestice mogu vezati na lijekove, enzime, antitijela ili nukleotide te se mogu dopremiti do organa, tkiva ili tumora koristeći vanjsko magnetsko polje ili se mogu ugrijati pomoću alternirajućeg magnetskog polja za upotrebu kod hipertermije.¹ Ova je spoznaja vrlo bitna jer je na taj način moguće ciljano uništiti tumorske stanice, gotovo bez nanošenja štete

ostalim zdravim stanicama koje se nalaze u blizini. Samim time potrebna je manja količina lijeka i mogu se izbjeći brojne neželjene nuspojave.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Priprava

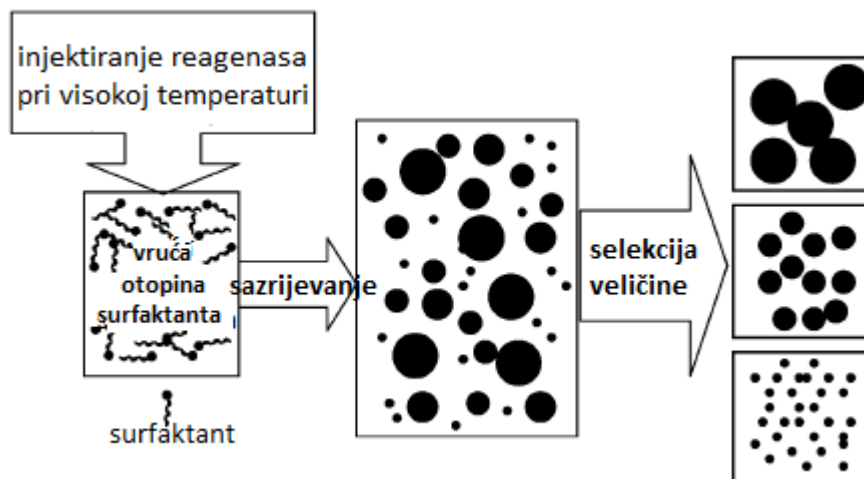
Metoda priprave nanočestica definira njihovu veličinu, oblik, površinu te kemijska i magnetska svojstva. Također, metoda priprave određuje kristalnu ili amorfnu strukturu istih, razne nečistoće ili pak strukturne defekte.

Poznato je više različitih metoda za sintezu magnetskih nanočestica. Neke od njih su: koprecipitacija, mikroemulzija, termički raspad i/ili redukcija, kemijska razgradnja pomoću pare potpomognuta mikrovalovima, sinteza izgaranjem, hidrotermalna sinteza, sinteza micela i laserska piroliza. Dok je koprecipitacija preferirana metoda zbog jednostavnosti, termički raspad je najbolje razvijena metoda za kontroliranje veličine i morfologije. Ove su dvije metode najbolje istražene.

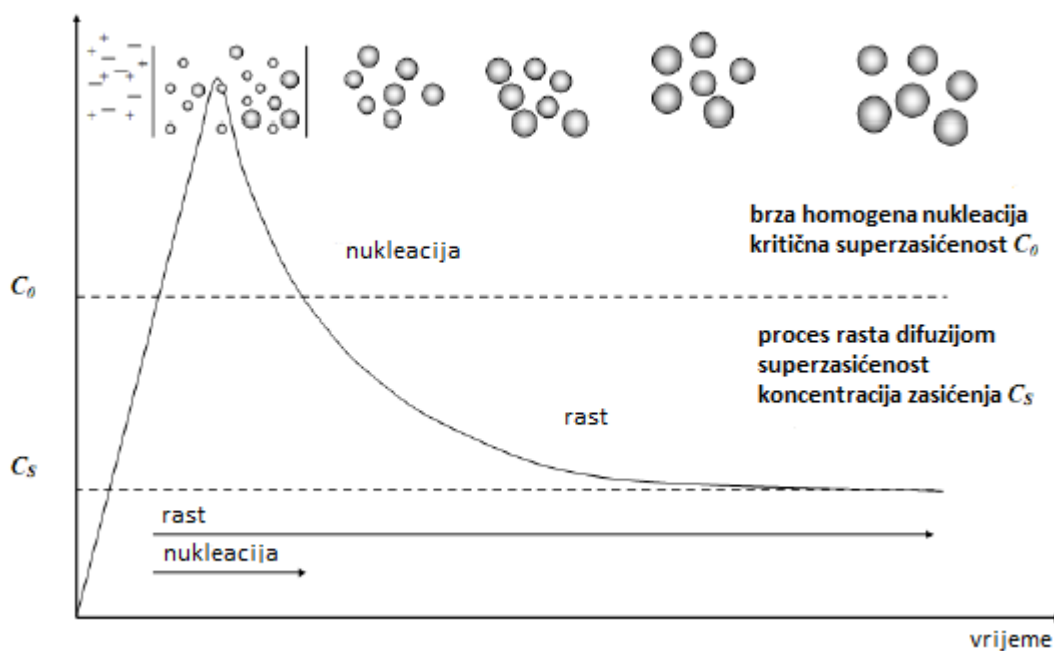
Magnetske nanočestice se mogu sintetizirati u više faza i mogu biti različitog sastava, kao npr. željezovi oksidi poput Fe_3O_4 i $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, čisti metali poput Fe i Co, feromagnetski spineli poput MgFe_2O_4 , MnFe_2O_4 , i CoFe_2O_4 i legure poput CoPt_3 i FePt .⁹

2.1.1. Kemijska sinteza

Kemijske metode koje se koriste za sintezu magnetskih nanostrukture podrazumijevaju koprecipitaciju, termički raspad, mikroemulziju i hidrotermalne metode. Termički raspad i hidotermalni pristupi osiguravaju bolja svojstva (što se tiče veličine i morfologije) u usporedbi s drugim sintetskim putevima.¹⁰ Također, kemijska sinteza uključuje precipitaciju nanočestica iz otopina. Postoje dva sintetska puta za pripravu monodisperznih nanočestica. Prvi uključuje brzo injektiranje reagenasa (najčešće organometalnih tvari) u vruću otopinu surfaktanata, što odmah inducira stvaranje centara nukleacije (slika 4), a potom se pri visokoj temperaturi u otopinu soli metala dodaju reducensi. U drugom sintetskom putu reagensi su pomiješani pri niskoj temperaturi te se reakcijska smjesa polako i kontrolirano zagrijava kako bi nastali centri nukleacije. Prema LaMerovom i Dinegarovom modelu homogene precipitacije (slika 5) moguće je sintetizirati monodisperzne čestice na način da se u jako zasićenim otopinama stvaraju centri nukleacije koji postupno rastu difuzijom otopljene tvari iz otopine dok ne postignu konačnu veličinu.



Slika 4. Metoda sinteze monodisperznih nanočestica injektiranjem reagenasa u vruću otopinu surfaktanta, nakon čega slijedi sazrijevanje i proces selekcije s obzirom na veličinu. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.⁷



Slika 5. LaMerov i Dinegarov model homogene precipitacije. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹⁰

2.1.2. Koprecipitacija

Koprecipitacija je jednostavna i konvencionalna metoda za sintezu željezovih oksida (Fe_3O_4 ili $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) dodatkom baze u vodene otopine Fe^{2+} ili Fe^{3+} soli. Reakcija se provodi u inertnoj

atmosferi i najčešće pri sobnoj temperaturi. Veličina, oblik i sastav magnetskih nanočestica ovisi o vrsti korištene soli (npr. sulfati, kloridi, nitrati...), omjeru Fe^{2+} i Fe^{3+} , reakcijskoj temperaturi, pH vrijednosti i ionskoj jakosti medija.⁹ Ovom se metodom najčešće dobivaju polidisperzne čestice. Budući da su magnetske nanočestice vrlo reaktivne i nestabilne, potrebno ih je stabilizirati odgovarajućim surfaktantom. Primjerice, istraživanja su pokazala da je oleinska kiselina najbolje sredstvo za stabilizaciju Fe_3O_4 . Organski ioni imaju dvostruki efekt na formaciju metalnih oksida ili hidroksida. Kelatiranje metalnih iona može spriječiti nukleaciju pa na taj način nastaju veće čestice, dok s druge strane adsorpcija aditiva na centre nukleacije i rastuće kristale može inhibirati rast čestica zbog čega nastaju manje jedinke.

2.1.3. Termički raspad

Termička razgradnja podrazumijeva kemijsku razgradnju u smislu pucanja veze uz povišenu temperaturu. Obično se koriste organometalni spojevi poput acetilacetonata u organskom otapalu (benzil-eter, etilendiamin i karbonili) uz prisutnost stabilizirajućih surfaktanata, odnosno površinski aktivnih tvari. Ovom je metodom moguće sintetizirati monodisperzne magnetske nanokristale malih dimenzija i poželjne morfologije (oblik kocke ili sfere). Upravo je omjer početnih reagenasa (otapala, organometalnih spojeva, surfaktanta) odlučujući faktor kontrole veličine i morfologije magnetskih nanočestica, uz temperaturu i vrijeme trajanja reakcije. Poznato je da termički raspad u trajanju od 2 do 4 sata rezultira nastankom sfernog oblika, dok onaj u trajanju od 10 do 12 sati rezultira nastankom kockastog oblika. Ovom tehnikom mogu se sintetizirati magnetski nanokristali metalnih oksida kao i magnetske nanočestice prijelaznih metala 3d ljuske (Co, Ni, Fe) na način da se u vruću otopinu metalnog prekursora i surfaktanta doda reducens.

2.1.4. Mikroemulzija

Mikroemulzija je termodinamički stabilan, samoorganizirajući i optički izotropan sustav dvije tekućine koje se ne miješaju. Kada se pomiješaju dvije identične mikroemulzije vode u ulju koje sadrže željene reaktante, mikrokapljice se kontinuirano sudaraju, spajaju i ponovo odvajaju, a naposljetku formiraju reverznu micelu. Dodatkom otapala poput acetona ili etanola u mikroemulzije nastane talog koji se može izdvojiti filtracijom ili centrifugiranjem pa se stoga može govoriti o mikroemulziji kao o metodi pripreme nanočestica.⁹ Ona omogućava sintezu

monodisperznih nanočestica različite morfologije, no zahtijeva velike količine otapala pa stoga nije toliko efikasna.

2.1.5. Hidrotermalna sinteza

Hidrotermalna sinteza je relativno slabo istražena metoda pripreme magnetskih nanočestica, iako omogućuje preciznu kontrolu veličine i oblika magnetskih nanočestica. Sinteza se odvija iz vodenih otopina visokih vrelišta i pri visokom tlaku para. Ovaj pristup nudi jedinstvenu sintezu metala, metalnih oksida, magnetskih nanokristala prijelaznih metala te poluvodiča, dielektrika i polimera. Reakcijski mehanizam se temelji na separaciji faza u otopini na dodiru čvrste i tekuće faze.

Hidrotermalnom redukcijom sintetizirane su monodisperzne, hidrofilne, monokristalne mikrosfere ferita veličine 200-800 nm.

2.1.6. Sinteza potpomognuta mikrovalovima

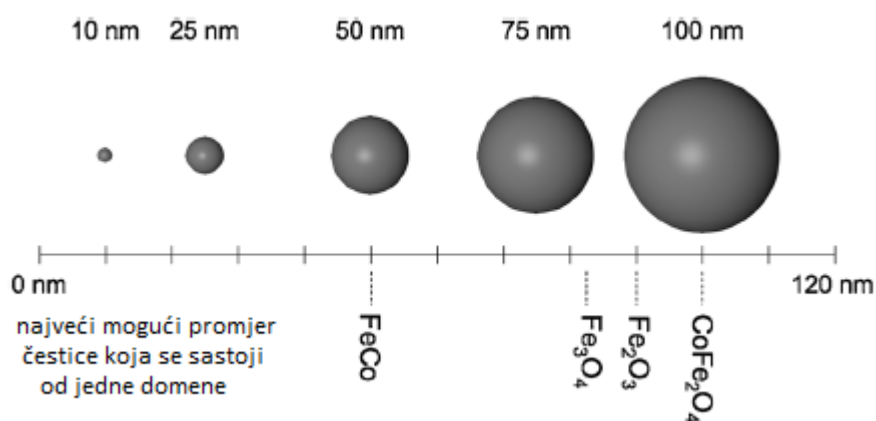
Riječ je također o kemijskoj metodi koja pomoću mikrovalnog zračenja zagrijava električki nabijene materijale. Prednosti ove metode su brzina i prilično visoko iskorištenje. Ovom vrstom sinteze moguće je, među ostalim, prirediti magnetit (Fe_3O_4) i hematit ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$).

2.2. Fizikalna svojstva

2.2.1. Općenito

Iako nanočestice mogu biti dimenzija i do nekoliko stotina nanometara, bitno je naglasiti da barem jedna dimenzija nanočestice treba biti u rasponu od 1 do 100 nm. Nanočestice se u mnogočemu razlikuju od makroskopskih uzoraka tvari. Razlike se očituju u posebnim fizikalnim i kemijskim svojstvima kojima se odlikuju nanočestice, a isto tako i u ostalim svojstvima nanočestica koja izravno ovise o njihovim dimenzijama, dok to nije slučaj kod makroskopskih tvari. One mogu biti sastavljene od anorganskog ili organskog materijala te mogu (ali i ne moraju) biti biorazgradive. Jezgru većinom čini metal ili metalni oksid, a obavijena je omotačem od anorganskog ili polimernog materijala koji čini takvu česticu stabilnom i biokompatibilnom. Na primjer, omotač od silicijeva dioksida omogućava vezanje biomolekula na površinu nanočestice, a ujedno poroznost takvog materijala dopušta vezanje specifičnog lijeka te se, kao i slični anorganski materijali sa sitnim porama, odlikuje otpornošću

na toplinu. Osim silicijeva dioksida, nanostrukture se mogu sintetizirati s raznim omotačima kao što su grafen, ugljikove nanocijevi, vodljivi polimeri, metalni oksidi i drugi anorganski materijali (npr. zlato, gadolinij...). Magnetske nanočestice se mogu lako sintetizirati, mogu biti koloidno stabilne, nisu skupe te se mogu konjugirati s drugim biološkim molekulama. Od velike je važnosti i njihova specifična površina koja je uzrok jedinstvenih svojstava takvih sitnih čestica, poput velike reaktivnosti. Takve se nanočestice, ovisno o kristalnoj strukturi i sastavu, mogu sastojati od jedne ili pak od više domena (slika 6).



Slika 6. Granična veličina magnetskih nanočestica koje se sastoje od jedne ili više domena, ovisno o njihovoj kristalnoj strukturi. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹¹

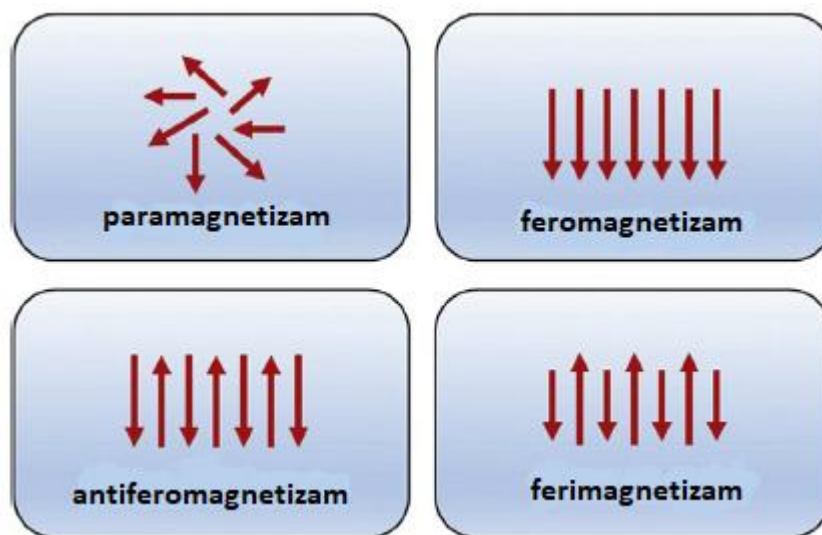
Osim različite veličine i oblika (nepravilan i sferni koji se dijeli na kristalni i amorfni), neka od specifičnih svojstava koje magnetske nanočestice posjeduju su superparamagnetizam, dodatan anizotropni doprinos, visoka magnetizacija itd.

2.2.2. Magnetizam

Magnetski efekti uzrokovani su gibanjem čestica (elektrona, protona, iona) koje posjeduju masu i naboj. Magnetska domena (tzv. Weiss domena) odnosi se na volumen feromagnetskog materijala u kojem su svi magnetoni (električki nabijena čestica koja posjeduje spin i stvara magnetski dipol) poredani u istom smjeru zahvaljujući silama izmjene.¹ Takve domene određuju veličinu i magnetska svojstva čestica.

Na temelju orijentacije magnetskih momenata u čestici moguće je odrediti različite vrste magnetizma opažene u prirodi (slika 7). S obzirom na ponašanje tijekom djelovanja vanjskog

magnetskog polja, materijali se dijele na dijamagnetične, paramagnetične, feromagnetične, antiferomagnetične i ferimagnetične (tablica 1). Svi materijali pokazuju slaba dijamagnetična svojstva zbog repulzija u magnetskom polju.



Slika 7. Usmjerenje magnetskih momenata individualnih atoma željeza. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹²

Tablica 1. Različite vrste magnetskog ponašanja. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹³

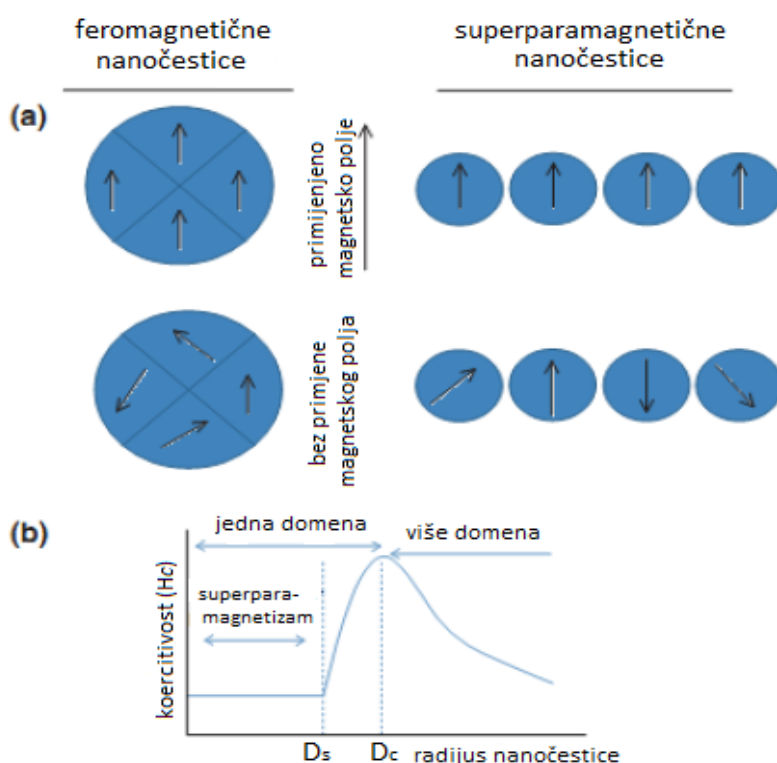
vrste magnetizma	primjeri	neto magnetizacija	susceptibilnost	permeabilnost	magnetski moment	magnetsko ponašanje
dijamagnetizam	Ag, Cu	0	mala i negativna $-1 < \chi < 0$	$\mu < \mu_0$	$H=0$ 	
paramagnetizam	Mg, Cs	0	mala i pozitivna $0 < \chi < \epsilon$	$\mu > \mu_0$	$H=0$ 	
feromagnetizam	Fe	✓	velika i pozitivna $\chi \gg 1$	$\mu \gg \mu_0$	$H=0$ 	
ferimagnetizam	Fe ₃ O ₄ , BaFe ₁₂ O ₁₉	✓	velika i pozitivna $\chi \gg 1$	$\mu \gg \mu_0$	$H=0$ 	
antiferomanetizam	Cr	0	mala i pozitivna $0 < \chi < \epsilon$	$\mu < \mu_0$	$H=0$ 	

Dijamagnetizam se javlja kod materijala s popunjenim elektronskim ljuskama i sparenim magnetskim momentima koji se međusobno poništavaju. Takvi materijali imaju negativnu susceptibilnost ($\chi < 0$), a primjer je kvarc, SiO₂.

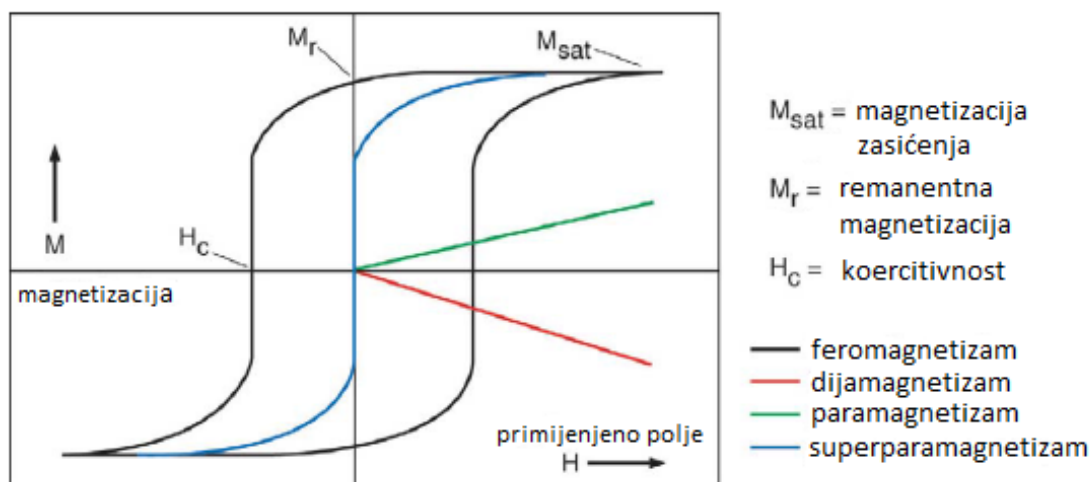
Paramagnetizam je odlika materijala koji imaju nesparene magnetske momente i blago pozitivnu susceptibilnost ($\chi \approx 0$), primjerice pirit.

Frenkel i Dorman prvi su pretpostavili da se čestica građena od feromagnetnog materijala ispod kritične veličine (<15 nm) sastoji od jedne magnetske domene, a iznad određene temperature ponaša se poput atomskih paramagneta pokazujući superparamagnetizam, osim razlike u velikoj susceptibilnosti. Razlika između feromagnetizma i paramagnetizma upravo je u ovom konceptu domena (slika 8). Dakle, veličina čestica uglavnom određuje hoće li se one sastojati od jedne domene ili pak od više domena, dok je kritična veličina pojedine domene određena faktorima poput oblika čestica, površine pojedine domene, jakosti kristalne anizotropije i sl. Primjenom magnetskog polja na feromagnetni materijal dolazi do pojave petlje histereze (slika 9). Dva parametra opisuju takvu petlju: remanencija, koja predstavlja magnetizaciju koja je zaostala u feromagnetnom materijalu

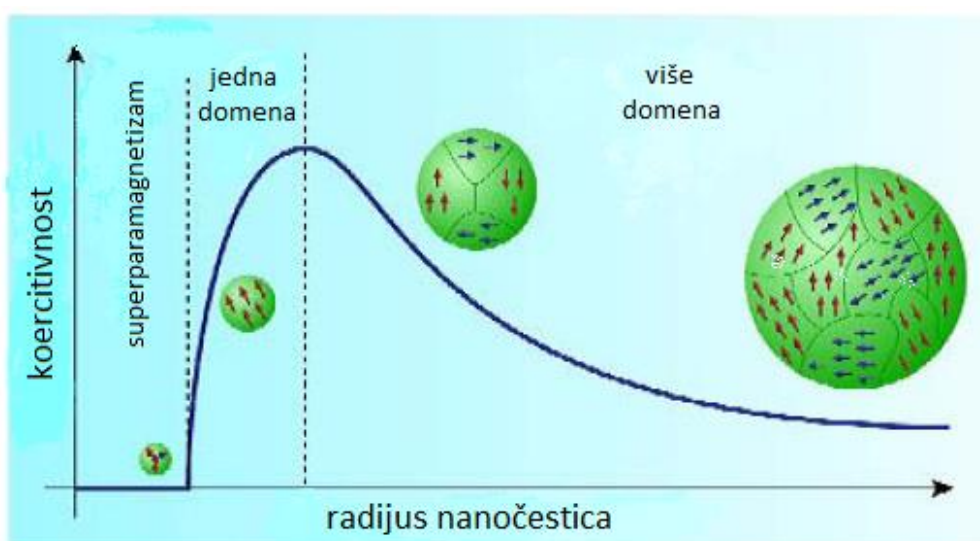
nakon što je uklonjeno djelovanje vanjskog magnetskog polja te koercitivnost, koja se povezuje s debljinom krivulje i izravno ovisi o veličini čestice te se povećava smanjenjem čestice dosežući maksimalnu vrijednost, nakon čega se smanjuje prema vrijednosti nula (slika 10), a opisuje otpornost materijala na promjene u magnetizaciji. Feromagnetizam je karakteristika materijala koji imaju poravnate atomske magnetske momente jednake veličine i koji se spontano magnetiziraju u odsutnosti magnetskog polja (Fe, Ni i Co).



Slika 8. Magnetsko ponašanje feromagnetičnih i superparamagnetičnih nanočestica pod utjecajem vanjskog magnetskog polja. (a) Tijekom izlaganja vanjskom magnetskom polju, domene feromagnetične čestice su poredane u smjeru primijenjenog polja. Magnetski momenti supermagnetične nanočestice koja se sastoji od jedne domene također su usmjereni u smjeru primijenjenog magnetskog polja. U odsutnosti vanjskog magnetskog polja feromagnetične čestice će zadržati ukupnu magnetizaciju, dok superparamagnetične nanočestice neće zadržati magnetizaciju zbog brzog preokreta magnetskog momenta. (b) Odnos između veličine nanočestice i strukture magnetskih domena. D_s označava prag superparamagnetizma, dok D_c označava tzv. kritičnu veličinu nanočestice. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹



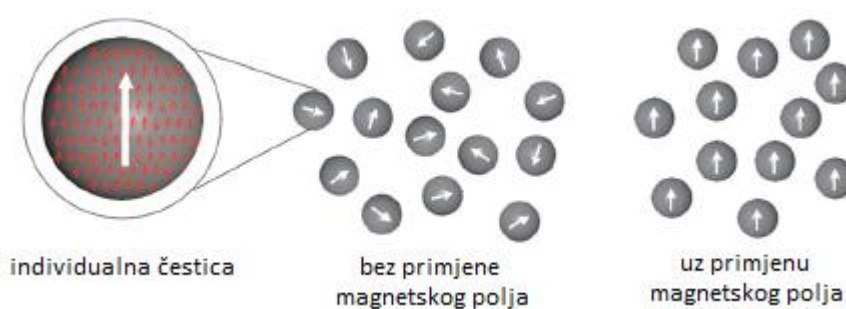
Slika 9. Petlja histereze (ovisnost magnetizacije o primijenjenom magnetskom polju) kao karakteristika feromagnetičnih i superparamagnetičnih nanočestica. Za usporedbu je prikazan i paramagnetizam i dijamagnetizam. Na slici su prikazane i vrijednosti remanencije, M_r i koercitivnog polja, H_c . Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹⁴



Slika 10. Shematski prikaz odnosa koercitivnosti i veličine nanočestica. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹

Čestica postaje superparamagnetična u trenutku kada se njena domena smanji ispod određenog kritičnog radijusa te kada koercitivna sila poprimi vrijednost nula. Ime superparamagnetizam potječe od velike vrijednosti magnetskog momenta, a javlja se kod tvari koje su sastavljene od malih kristalita veličine od 1 nm do 10 nm. Superparamagnetične čestice gube magnetizaciju

nakon što je prekinuto djelovanje vanjskog magnetskog polja (slika 11) zahvaljujući termičkim gibanjima. Primjenom magnetskog polja dolazi do usmjerenja magnetskih momenata, analogno onome u paramagnetičnim materijalima s razlikom u tome što se magnetski moment ne pripisuje svakom atomu, već magnetskim nanočesticama koje sadrže više atoma i mogu biti do 10^4 puta veće od spomenutog paramagnetičnog materijala. Dakle, u magnetskom se polju supermagnet ponaša kao paramagnet beskonačnog spina – svi doprinosi magnetizacije u istom su smjeru pa je rezultatni moment 100 000 puta veći od atomskog. Ovo im svojstvo omogućava stabilnost te preciznu primjenu i aktivaciju u živim organizmima.



Slika 11. Shematski prikaz superparamagnetične čestice. Iako su magnetski momenti u svakoj čestici usmjereni (crvene strelice), ukupni magnetski moment sustava koji sadrži magnetske nanočestice bit će nula ukoliko na njih ne djeluje magnetsko polje i pri dovoljno visokim temperaturama, dok u prisutnosti istoga dolazi do usmjerenja magnetskih momenata.

Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹¹Error! Bookmark not defined.

Antiferomagnetizam pokazuju materijali koji također imaju atomske magnetske momente jednake veličine, ali u ovom su slučaju oni poredani antiparalelno. Prilikom interakcija izmjene, takvi se antiparalelni momenti poništavaju dajući ukupnu magnetizaciju nula. Primjer je FeS.

Feromagnetizam je svojstvo materijala čiji atomi ili ioni imaju poredane, neparalelne magnetske momente tijekom odsutnosti vanjskog magnetskog polja i ispod određene temperature, tzv. Neelove temperature, dok iznad te temperature pokazuju paramagnetizam. Takvi se materijali makroskopski ponašaju slično feromagnetičnima. Primjeri su Fe_3O_4 i Fe_3S_4 .

2.3. Primjena u biomedicini

Magnetske nanočestice u biomedicini imaju *in vivo* i *in vitro* primjenu. Kod *in vivo* primjene, magnetske nanočestice trebaju tijekom ili nakon pripreve biti obavijene biokompatibilnim polimerom kako bi se izbjegle promjene originalne strukture, nastajanje velikih agregata i bioraspad prilikom izlaganja biološkim sustavima.¹ Kod ove vrste primjene postoji dodatna podjela na čestice koje se koriste u terapijske svrhe, kao što su hipertermija i dopremanje lijekova do ciljnog organa/tkiva te na čestice koje se koriste u dijagnostici, na primjer u NMI (engl. *nuclear magnetic resonance imaging*). *In vitro* primjena odnosi se uglavnom na dijagnostiku – metode separacije, selekcije i magnetorelaksometriju.

Nekoliko je faktora ključno kako bi se određena nanočestica mogla svrstati u toksičnu ili u biokompatibilnu. Najčešće se ta podjela zasniva na prirodi komponenata koje posjeduju magnetska svojstva, primjerice magnetit, željezo, nikal i kobalt; kao i na veličini nanočestica, njihovoj jezgri i plaštu. Također, jedna od najčešćih štetnih nuspojava je nastajanje reaktivnih kisikovih vrsta koje mogu dovesti do uništavanja stanica odnosno stanične smrti.

Može se reći da je plašt jedan od ključnih elemenata za specifično vezanje drugih tvari na magnetske nanočestice ili pak sprečavanje njihova vezanja, kao i zbog velike specifične površine koja se sastoji od velikog broja atoma.

U biomedicinske svrhe najčešće se koriste nanočestice koje su sastavom željezovi oksidi zbog velikog magnetskog momenta i biokompatibilnosti, kao na primjer magnetit (Fe_2O_3) ili njegova oksidirana forma $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, dok su one u čiji sastav ulaze kobalt i nikal podložne oksidaciji i stoga otrovne.

Superparamagnetične nanočestice od posebne su važnosti zbog svoje veličine, koja je približno jednaka proteinima što im omogućuje da dopru do mjesta koja su većim česticama nedostupna.

Brojne su prednosti uporabe nanočestica u ovu svrhu, poput veće aktivne površine (aktivna se površina povećava smanjenjem dimenzija čestica), a samim time i veće reaktivnosti, manje stope sedimentacije, veće difuzije kroz tkiva te smanjenja dipol-dipol interakcija. Idealni promjer magnetskih nanočestica miješanih oksida metala čija je glavna komponenta željezov (III) oksid koje se koriste u biomedicini su između 10 nm za superparamagnetični materijal na sobnoj temperaturi te oko 70 nm kao kritična veličina jedne domene. Sve se više istražuju magnetska svojstva ovih čestica u potrazi za novim otkrićima i primjenom u ovu svrhu.

Najobećavajućom se čini upravo primjena vezana za liječenje tumora (tj. dopremanje nanočestica do malignih tkiva¹⁵) i dijagnozu.

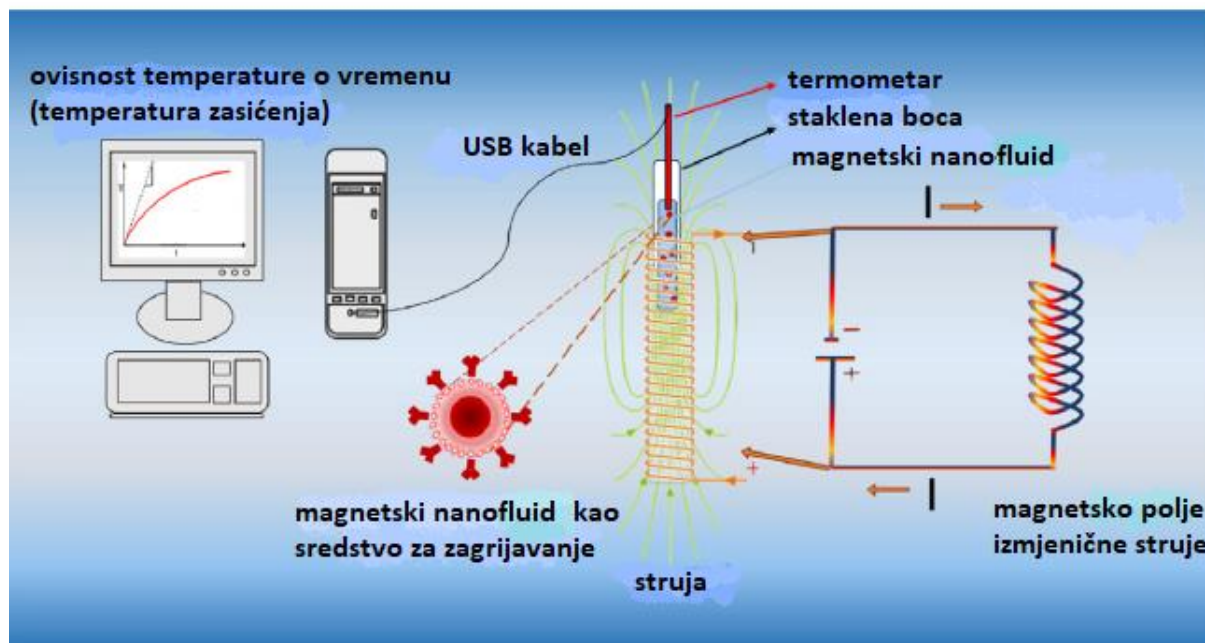
2.3.1. *In vivo primjena*

2.3.1.1.

Primjena u terapijske svrhe

Hipertermija je često definirana kao povišenje normalne tjelesne temperature i to od strane vanjskih medicinskih čimbenika, stoga se potpuno razlikuje od vrućice i toplinskog udara koji mogu biti kontrolirani tjelesnom regulacijom.¹³ Koncept hipertermije datira od pred više od 4000 godina kad su stari Egipćani otkrili zagrijavanje kao potencijalni način liječenja nekih bolesti.¹¹ Čak je i Hipokrat, otac medicine, predložio da se tumori površinski liječe spaljivanjem pomoću ugrijanog željeza. Danas se ponovno dosta pažnje posvećuje ovom obliku liječenja budući da je prihvaćeno da magnetska polja nemaju nikakve kontraindikacije na ljude, osim pacijenata koji u tijelu imaju nekakav materijal koji se može magnetizirati (npr. medicinski uređaj s baterijom ili čipom, ili bilo koji metalni materijal)¹⁶ te se uporaba magnetskih nanočestica za prijenos topline čini vrlo obećavajućom u kombinaciji s konvencionalnom terapijom za liječenje raka koja uključuje operativni zahvat, radioterapiju i kemoterapiju. Tome u prilog ide i nekoliko istraživanja koja su pokazala da uistinu kombinacijom hipertermije s drugim metodama dolazi do smanjenja veličine tumora. Točnije, kod 83,7% pacijenata došlo je do smanjenja mase tumora od kojih je kod 37,4% ljudi tumor u potpunosti nestao, dok je kod njih 24,5% došlo do njegova smanjenja za više od 50%.¹¹

Kada se superparamagnetični željezov oksid postavi u magnetsko polje s izmjeničnom strujom, dolazi do promjene magnetizacije između paralelne i antiparalelne orijentacije, omogućavajući nastali prijenos magnetske energije na čestice u obliku topline.¹ Poznato je da su tumorske stanice osjetljivije na visoke temperature, dok su zdrave stanice otpornije. Ovo bitno svojstvo ključno je u liječenju tkiva zahvaćenih tumorom i uništavanju patoloških stanica hipertermijom (slika 12). To je inovativno otkriće zapaženo na kationskim, liposomskim nanočesticama magnetita i magnetitu obavijenom dekstranom, koji su značajno povisili temperaturu tumorskih stanica prilikom izlaganju radijaciji.



Slika 12. Shematski prikaz eksperimentalne postave za uporabu kod magnetske hipertermije.

Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹³

Dakle, glavne prednosti ove metode su to što dolazi do zagrijavanja isključivo tumorskih stanica, dok se zdravima koje se nalaze u blizini nanosi minimalna šteta i to što se nanočestice većinom sastoje od jedne domene pa, za razliku od multidomenskih mikročestica, apsorbiraju puno veću snagu prilikom izlaganja magnetskom polju izmjenične struje.

Ovisno o veličini područja na kojem dolazi do proizvodnje topline, poznate su dvije vrste terapija: hipertermija i termoablacija. Hipertermija se odnosi na apoptozu stanica uzrokovanu kontroliranim zagrijavanjem u rasponu od 41 do 46°C, što je dovoljno visoko da promijeni strukturnu i enzimsku funkciju staničnih proteina. Termoablacija se događa kao posljedica karbonizacije stanica na temperaturi iznad 46-48°C, obično do 56°C.

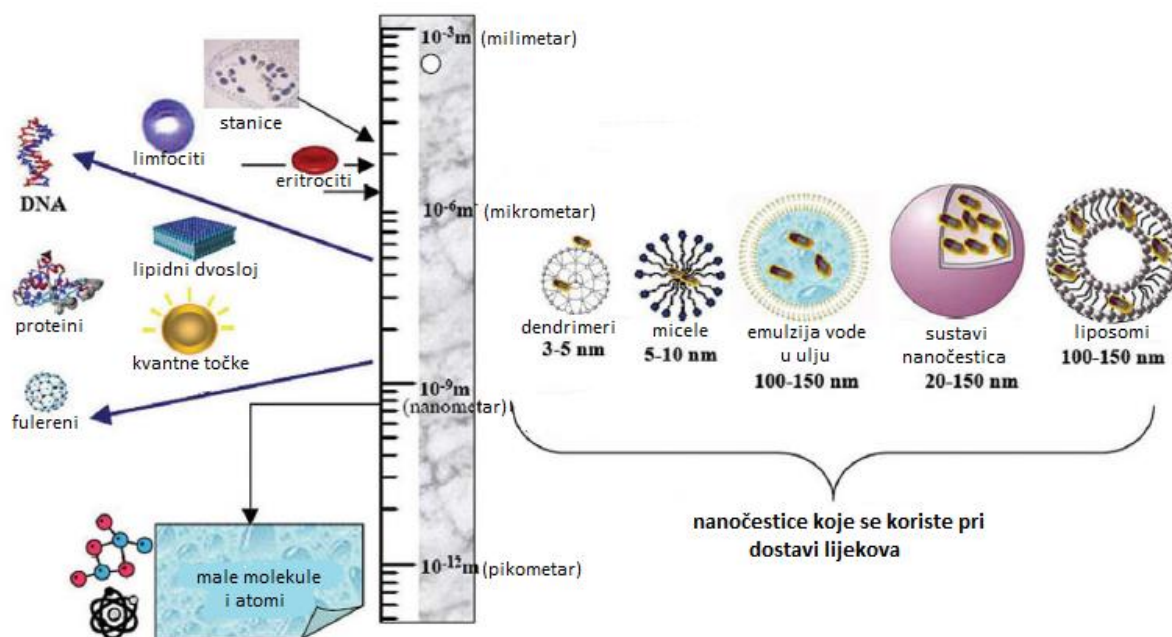
Termoterapija se uspješno primjenjuje kod različitih vrsta raka, kao na primjer raka dojke, mozga, prostate i melanoma. Učinkovitost ove metode ovisi o veličini i magnetskoj susceptibilnosti nanočestica. Kako bi se izbjegle neželjene nuspojave na zdravo tkivo, zagrijavanje mora biti ograničeno samo na područje zahvaćeno tumorom te je potrebno kontrolirati temperaturu.

2.3.1.2.

Dopremanje lijekova do ciljnog tkiva/organa

Većina farmakoloških pristupa liječenju raka bazira se na kemoterapeutskim supstancama koje pokazuju veliku citotoksičnu aktivnost i ujedno malu specifičnost prema ciljanom području.¹¹ Iste dovode i do brojnih negativnih nuspojava uzrokovanih neželjenom interakcijom antitumorskih lijekova sa zdravim tkivima.

U posljednje vrijeme način dostave lijekova putem magnetskih nanočestica nalazi sve brojniju primjenu. Najčešće se za ovu svrhu koriste magnetske nanočestice koje su po sastavu željezni oksidi te se uz pomoć magnetskog polja preusmjeruju kroz krvožilni sustav do željenog područja, fiksiraju i otpuštaju lijek na tom određenom mjestu. Otpuštanje lijeka može biti ostvareno običnom difuzijom, posredovanjem enzima, promjenama fizioloških uvjeta: pH, temperature, osmolalnosti ili pak pomoću magnetskog signala iz magnetskih nanočestica konjugiranih lijekom. Osim navedenih, na slici 13 prikazane su ostale vrste nanočestica često upotrebljivanih u ovu svrhu, poput micela, liposoma, dendrimera, emulzija i sl.

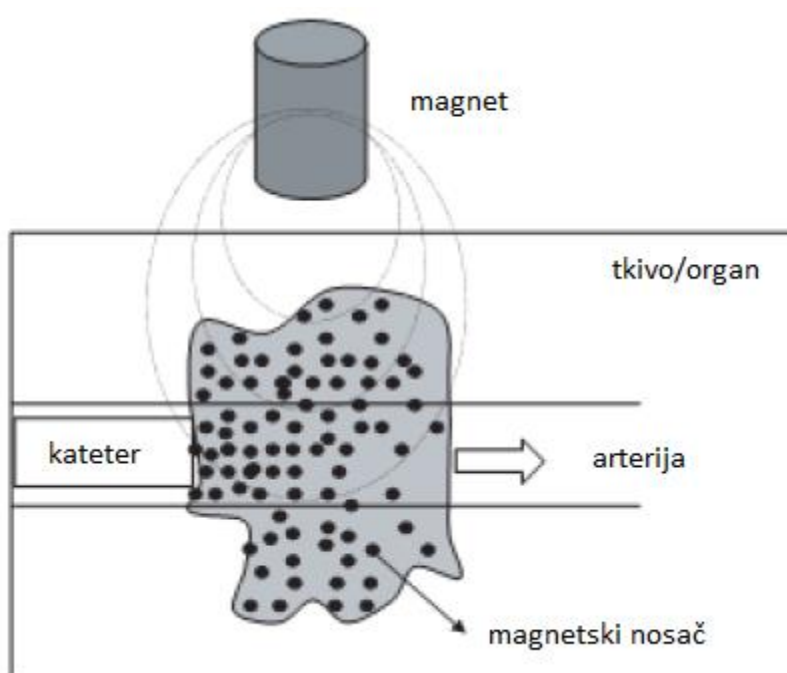


Slika 13. Sustavi nanočestica koji se koriste za dopremanje lijekova. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹⁴

Nanočestice koje se koriste za dostavljanje lijekova do željenog područja u organizmu moraju imati specifične karakteristike: odgovarajuću veličinu, sastav, površinu, kemijska svojstva,

hidrofobnost/hidrofilnost, biorazgradivost i fizikalna svojstva (pH, temperaturu, električni naboj, magnetizam...). Lijek se na površinu nanočestice može kovalentno vezati i adsorbirati ili može ući u njene pore.

Kao što je već ranije spomenuto, površina nanočestica koje se upotrebljavaju u ove svrhe je modificirana organskim polimerima ili anorganskim metalima i oksidima kako bi mogla vezati na sebe razne biološki aktivne molekule. Sam proces dopremanja i lokalizacije lijekova pomoću magnetskog polja temelji se na kombinaciji sila nastalih protokom krvi koje djeluju na čestice i magnetskih sila koje generira sama magnetska čestica (slika 14).



Slika 14. Shematski prikaz dopremanja lijeka do specifičnog područja pomoću magnetskog polja. Kateter je umetnut unutar arterije kako bi doveo lijek do ciljanog područja iznad kojega se nalazi magnet. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹

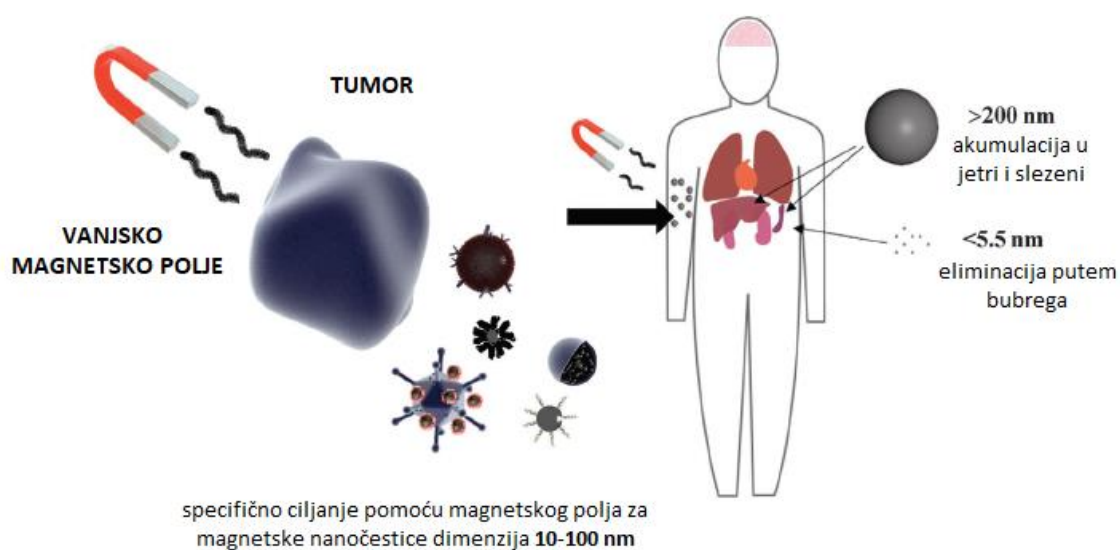
Budući da u homogenom magnetskom polju na magnetske nanočestice ne djeluje nikakva sila, potrebno je postići gradijent kako bi ih bilo moguće zadržati na željenom području. Gradijent mora biti dovoljno visok da nadjača protok krvi koji pokreće magnetske nanočestice kroz krvne žile. Tkivo koje se nalazi između ciljnog područja i magneta također akumulira nanočestice pa se stoga za željeno područje blizu površine tijela upotrebljavaju vanjski magneti, dok se za dublja područja koriste unutarnji magneti.

Konvencionalne metode liječenja tumora koje uključuju operaciju, zračenje, kemoterapiju i imunoterapiju ograničene su s obzirom dostupnost mjesta zahvaćenog tumorom, rizik od operiranja vitalnog organa, širenje stanica raka na susjedne organe i nedostatkom selektivnosti prema tumorskim stanicama.¹⁴ U današnje vrijeme nastoji se kombinirati razne metode liječenja kao što su radioterapija, kemoterapija i imunoterapija s operacijama, s ciljem veće šanse za preživljavanje.

Osim na razini tkiva, nanočestice mogu djelovati i na razini stanica – endocitozom i fagocitozom mogu ući u citoplazmu ili čak i u jezgru. Nanokapsule ili tzv. „rezervoari“ su sustavi u kojima se lijek nalazi u vodenoj ili uljastoj šupljini, a obično se sintetiziraju postupkom reverzne micelle. Često su okružene organskim membranama ili su zatočene u šupljoj anorganskoj kapsuli.

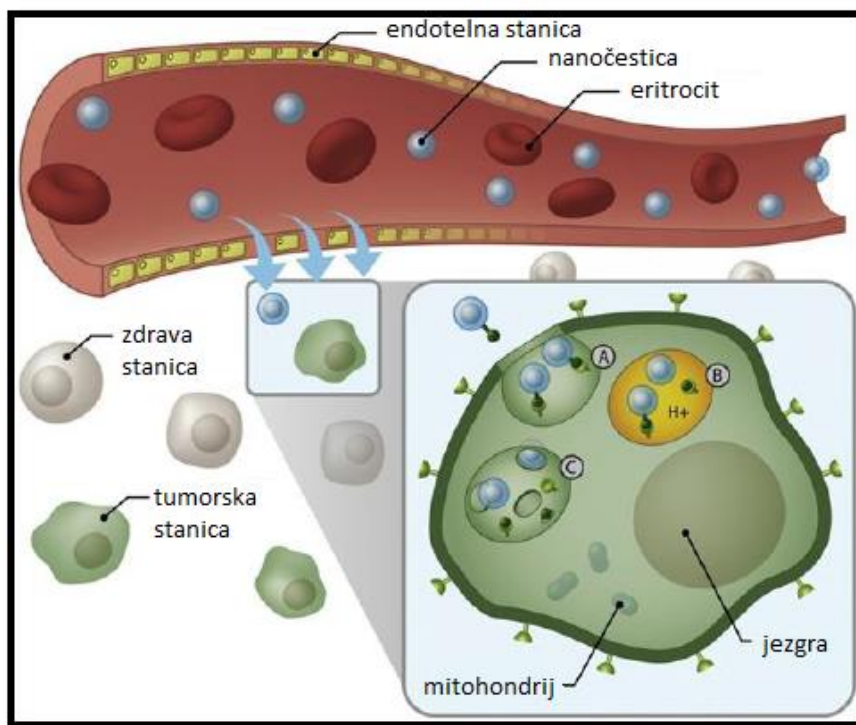
Osim pomoću magnetske sile, postoje još dva načina dopremanja magnetskih i ostalih vrsta nanočestica do željenog mjesta. Pasivni put uključuje plazma proteine koji prepoznaju nezaštićene magnetske nanočestice kao nepoželjne i adsorbiraju ih na svojoj površini. Posljedično takve nanočestice okružene plazma proteinima ulaze u retikuloendotelijalne stanice te bivaju uklonjene iz krvotoka i akumuliraju se u organima poput jetre i slezene zbog njihove visoke fagocitne aktivnosti.

Veličina nanočestice odlučujući je faktor načina i mjesta eliminacije istih iz tijela. Tako se primjerice one manje od 4 μm vrlo brzo nakupljaju u jetri (70-90%) i slezeni (3-10%), nanočestice veće od 250 nm se uglavnom također preusmjeravaju prema slezeni, one dimenzija 10-100 nm većinom ulaze u stanice jetre fagocitozom, dok one ispod 10-15 nm mogu biti eliminirane putem bubrega (slika 15). Stoga optimalna veličina čestica koje se primjenjuju u ovu svrhu iznosi od 10 do 100 nm, budući da se najdulje zadržavaju u krvotoku. One se dodatno mogu modificirati amfipatskim polimernim materijalom, primjerice omotačem od polietilen glikola (PEG) koji sprječava adsorpciju proteina na nanočestice kako ih makrofazi ne bi prepoznali i samim time kako bi se produljilo vrijeme njihova zadržavanja u krvotoku. Također, dokazano je da je ova modifikacija omogućila ulazak nanočestica u stanice raka dojke. Pretpostavlja se da je do toga došlo zbog dobre topljivosti polietilen glikola i u polarnim i u nepolarnim otapalima te u staničnim membranama.



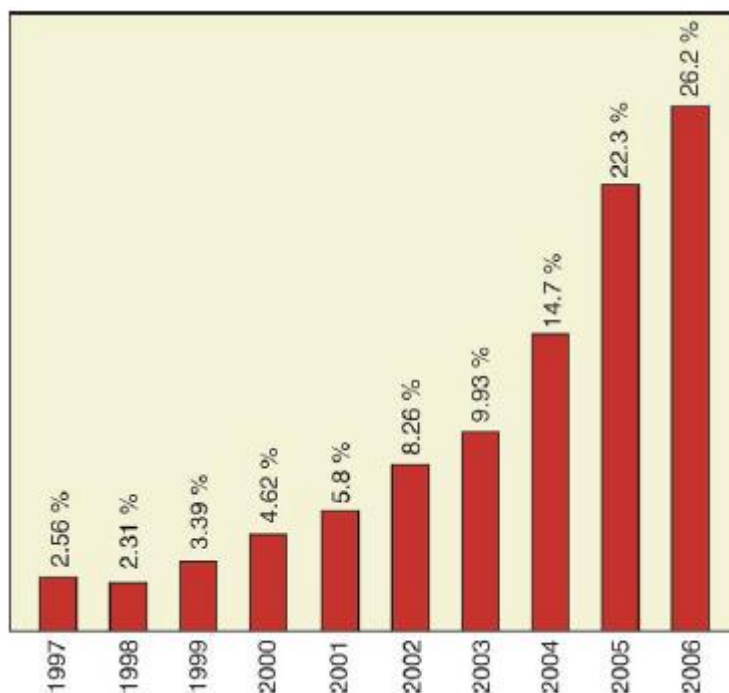
Slika 15. Imunološki sustav lako prepoznava velike nanočestice (>200 nm) te ih ukloni iz krvi i dopremi do jetre i slezene. Male nanočestice (<5,5 nm) mogu biti izlučene putem bubrega. Optimalna veličina magnetskih nanočestica kod ove metode iznosi 10-100 nm iz razloga što se najdulje zadržavaju u krvotoku. Primjenom magnetskog polja moguće je transportirati različite biološke tvari do područja zahvaćenog tumorom. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹⁴

Za razliku od pasivnog puta, aktivni put omogućava akumulaciju lijeka točno na određenom mjestu na kojem se nalazi tumor, ali i zahtijeva puno složeniju sintezu magnetskih nanočestica kako bi posjedovale potrebna svojstva. Mehanizam uključuje putovanje magnetskih nanočestica na koje je vezan lijek krvožilnim sustavom do specifičnih tumorskih stanica i ulazak u njih endocitozom pomoću receptora (slika 16).



Slika 16. Shematski prikaz aktivnog puta specifičnog dopremanja lijeka krvožilnim sustavom pomoću magnetskih nanočestica. (A) Ulazak nanočestica u tumorsku stanicu endocitozom pomoću receptora i formiranje endosoma. (B) Endosomalno zakiseljavanje pomoću protonske pumpe rezultira povišenim osmotskim tlakom i bubrenjem endosoma. (C) Pucanje endosoma omogućava ispuštanje nanočestica i konjugiranih lijekova. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹¹

Glavne prednosti uporabe magnetskih nanočestica u dopremanju lijekova su te što je moguće izbjeći neke negativne nuspojave, a isto tako može se znatno smanjiti doziranje i količina tj. koncentracija lijeka, mogućnost vizualizacije, upravljanje njihova kretanja pomoću magnetskog polja te mogućnost zagrijavanja kako bi, primjerice, otpustile lijek na odgovarajućem području. Također, njihova primjena omogućuje pristup tumorima koji se nalaze na mjestima na kojima nije moguće primijeniti uobičajeni operativni zahvat. Navedene su prednosti dovele do eksponencijalnog povećanja broja znanstvenih članaka koji se bave ovom temom (slika 17).



Slika 17. Porast broja objavljenih znanstvenih članaka koji se bave tematikom dopreme lijekova do ciljnih tkiva/organa pomoću magnetskih nanočestica. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹⁴

Ograničavajući faktor je jakost vanjskog magnetskog polja koju je potrebno primijeniti budući da magnetski gradijent opada s udaljenošću od ciljnog mjesta, zatim mala veličina čestica koja implicira reduciranu snagu u odgovoru na magnetsko polje zbog čega je teško upravljati njihovom putanjom, a naravno postoji i razlika u primjeni ove metode kod životinja i kod ljudi. Naime, treba uzeti u obzir brojne fiziološke parametre poput razlika u težini, volumen i protok krvi, razlike u vremenu cirkulacije i dolaska do ciljnog mjesta i razne druge značajke koje su kompleksnije u ljudi nego u životinja.

Međutim, prije uporabe magnetske nanočestice u ove svrhe potrebno ju je dobro analizirati jer njena otrovnost može ovisiti o doziranju, kemijskom raspadu, veličini, obliku, strukturi, biorazgradivosti, topljivosti, farmakokinetici, bioraspodjeli, površinskoj kemiji itd. Uz to, treba napomenuti da iako ova metoda predstavlja vrlo obećavajući način liječenja raka, ista se ne može koristiti u prevenciji toga stanja kao ni u ranim stadijima razvoja bolesti.

2.3.1.3.

Uporaba u dijagnostici

Razvoj metode stvaranja slike pomoću nuklearne magnetske rezonancije potaknula je potrebu za novim oblicima lijekova, takozvanim „magneto-lijekovima“.¹ Takvi se lijekovi primjenjuju kako bi se povećao kontrast između zdravog i zaraženog tkiva pa je na taj način lakše uočiti razliku između njih (slika 5) ili kako bi se ispitala funkcije organa i protok krvi u tijelu. U sastav spomenutih lijekova obično ulaze superparamagnetične nanočestice željezova oksida, budući da mogu djelovati kao pojačivači kontrasta kako bi se lakše raspoznalo zaraženo od zdravog tkiva. Isto tako, nisu otrovne prilikom intravenske primjene te je njihov omotač biorazgradiv. Nužno je označiti pojedine stanice koje se želi pratiti, a to se postiže unošenjem označenih proteina u njih.

Magnetske nanočestice se koriste u MRI za detekciju apoptoze, procesa staničnog samouništenja koje se događa kod neurodegenerativnih bolesti, cerebralne ishemije i ishemije srčanog mišića (miokarda) i kod odbacivanja organa nakon transplantacije. Detekcija apoptotičkih stanica pomoću agenasa koji pojačavaju kontrast moguća je *in vivo* i *in vitro*.

Prednost ove metode pred drugima je detekcija apoptoze u ranoj fazi i to s relativno velikom prostornom rezolucijom pomoću spektroskopije magnetske rezonancije (MRS) i tehnike radionuklida.

2.3.1.4.

Uporaba pri obnovi tkiva

Obnova tkiva pomoću nanočestica željezova oksida odvija se na način da se zagrijavaju dva tkiva u neposrednoj blizini na temperaturi višoj od 50°C kako bi se proteini ili nanočestice obavijene sintetičkim polimerom koje se nalaze između površina dvaju tkiva spojili. Vjeruje se da do ovog procesa dolazi denaturacijom proteina ili odmatanjem susjednih polipeptidnih lanaca.¹⁷ U ovu svrhu se upotrebljavaju i nanočestice željezova oksida obavijene zlatom ili silicijevim dioksidom zbog njihove sposobnosti velike apsorpcije svjetlosti.

Matične stanice imaju jedinstvenu mogućnost samostalne obnove pa se stoga smatraju vrlo korisnima pri transplantaciji, npr. prilikom zamjene oštećenih stanica ili obnove uništenog tkiva. Uporaba matičnih stanica nudi velik potencijal kod liječenja mnogih bolesti poput dijabetesa, raka, bolesti srca, Alzheimerove i Parkinsonove bolesti.

Prednost ove metode je minimalno oštećenje tkiva zbog uporabe najmanje štetnih valnih duljina i izvora svjetlosti manje snage. Teži se njenom unaprjeđenju, čime bi se moglo pratiti i

aktivirati matične stanice na potrebnim mjestima te ih zaliječiti pomoću tehnologije magnetskih čestica.

2.3.2. *In vitro primjena*

2.3.2.1.

Uporaba u dijagnostici

2.3.2.1.1.

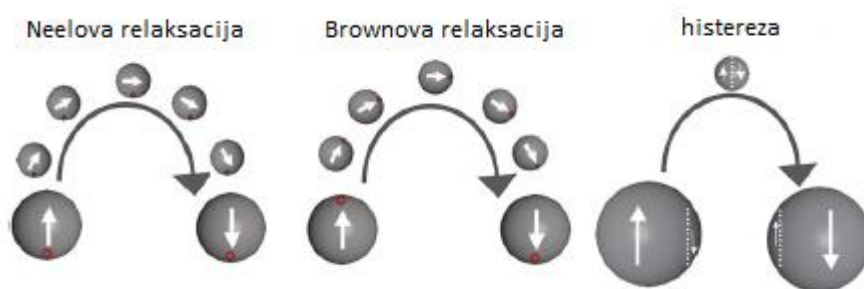
Odjeljivanje i označavanje

U ovu se svrhu uglavnom pribjegava metodi ekstrakcije na čvrstoj fazi, kojom se može izolirati ili prekoncentrirati željena komponenta uzorka ili odrediti onečišćenja koja su u uzorcima prisutna u tragovima (slika 6). Važnost primjene magnetskih nanočestica kao adsorbensa u ovoj metodi je smanjivanje vremena trajanja ekstrakcije u odnosu na standardnu ekstrakciju na čvrstoj fazi te mogućnost pripreve stabilnih suspenzija koje neće sedimentirati u odsutnosti magnetskog polja, za razliku od mikročestica. Metoda se temelji na dodatku magnetske nanočestice kao adsorbensa u otopinu ili suspenziju ciljne komponente koja se potom adsorbira na adsorbens i izolira pomoću magnetskog separatora.

2.3.2.1.2.

Magnetorelaksometrija

Ova metoda mjeri tzv. magnetsku viskoznost, odnosno relaksaciju ukupnog magnetskog momenta magnetskih čestica nakon djelovanja magnetskog polja. Dvije su vrste takve relaksacije kod magnetskih nanočestica koje se sastoje od jedne domene: Neelova relaksacija i Brownova relaksacija. Dok se Brownova relaksacija postiže rotacijom i istovremenom difuzijom i može se odvijati samo u tekućinama, Neelova relaksacija odvija se u smjeru osi koja prolazi kroz unutrašnjost jezgre te nije ovisna o agregatnom stanju. Drugim riječima, Neelova relaksacija podrazumijeva reorijentaciju magnetskih momenata njihovom rotacijom unutar magnetskih nanočestica čime se prevlada anizotropna energetska barijera, a kod Brownove relaksacije dolazi do rotacije samih magnetskih nanočestica čime se stvara trenje i na taj način dolazi do relaksacije u okolini. Kod manjih magnetskih nanočestica prevladava Neelova relaksacija, dok je kod onih većih i u manje viskoznom mediju češće zastupljena Brownova relaksacija. Kod većih magnetskih nanočestica s više domena reorijentacija se postiže pomicanjem zidova domena (histereza) (slika 18).



Slika 18. Rotacija magnetskog momenta unutar magnetskih nanočestica kojom se prevladava anizotropna energetska barijera dovodi do Neelove relaksacije (lijevo), mehanička rotacija magnetskih nanočestica stvara trenje s okolinom što dovodi do Brownove relaksacije (u sredini) i pomicanje zidova domena kod magnetskih nanočestica koje posjeduju više domena dovodi do histereze (desno). Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.¹¹

Pomoću magnetorelaksometrije moguće je na temelju razlike u magnetskom ponašanju razlikovati slobodne ili vezane čestice te je korisna za vrednovanje imunoloških testova.

2.3.2.1.3.

Magnetska rezonancija

Dobivanje slike pomoću magnetske rezonancije, MRI (engl. *magnetic resonance imaging*) predstavlja nesumnjivo najvažniju i najčešću primjenu magnetizma u medicini.^{2b} Istraživanja su pokazala da su superparamagnetične nanočestice željezovih oksida vrlo korisne prilikom dobivanja molekulske slike kako u živom organizmu, tako i izvan njega zbog svoje biorazgradivosti i biokompatibilnosti. Od većeg je značaja njihov doprinos pojačavanju kontrasta. Osim navedenih oksida, kao pojačivači kontrasta upotrebljavaju se i paramagnetični materijali od gadolinija (Gd), europija (Eu), neodimija (Nd) i mangana (Mn). Prednost superparamagnetičnih nanočestica u odnosu na paramagnetične nanočestice jest poboljšana relaksacija protona u MRI pa su stoga potrebne manje količine istih. Također, budući da se kontrastno sredstvo luči preko bubrega, kod nekih pacijenata koji su imali oštećenu bubrežnu funkciju utvrđeno da je zbog uporabe gadolinija u ove svrhe došlo do njegovog zadržavanja ili taloženja u raznim organima i tkivima te do otpuštanja Gd^{3+} . Takvo se stanje naziva nefrogenom sistemskom fibrozom (NSF) i može završiti smrtnim ishodom. Kontrastna sredstva trebaju u prvom redu ispuniti preduvjet koji se tiče identifikacije stanica ili specifičnih biomarkera. U idealnom bi slučaju biomarkeri trebali biti isključivo izraženi samo na željenim vrstama stanica te bi se oni biomarkeri koji su specifični za neku bolest trebali jasno razlikovati od zdravog

tkiva. Biomarkeri za ciljna kontrastna sredstva mogu biti receptori koji se nalaze na površini stanica (transferin receptor, folat receptor), zatim fosfolipidi na vanjskoj strani stanične membrane (fosfatidilserin) ili pak enzimi. Magnetske nanočestice koje se trenutno koriste su željezovi oksidi primarno obavijeni dekstranom kako bi se formirao sloj nepropusan za vodu.¹⁸

Dvije su različite vrste MRI sonda: magneto-optičke i magneto-radioaktivne sonde, koje omogućavaju komplementarne informacije. Fluorescentne sonde građene od nanomaterijala i u ovoj metodi imaju brojne prednosti koje se uglavnom odnose na veću stabilnost na svjetlosti i jaču fluorescenciju, dok je glavni nedostatak taj što se fluorescentni signal lako može zamijeniti s pozadinskim šumovima. Fluorescencija u bliskom infracrvenom zračenju (NIR, engl. *near-infrared*) koje obuhvaća valne duljine od 700 do 1000 nm omogućava odličan kontrast između ciljnog tkiva i pozadine, čime je izbjegnuta interferencija s pozadinskom fluorescencijom molekula živih organizama. Stoga se navedena metoda smatra idealnom za snimanje živih organizama u stvarnom vremenu (slika 19).



Slika 19. Uređaj za magnetsku rezonanciju cijelog tijela. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.^{2b}

2.3.2.1.4.

Biološko odjeljivanje

U biomedicinskim istraživanjima često je potrebno odvojiti DNA, proteine i stanice od njihova okruženja. Obično se spomenuta biološka tijela označavaju superparamagnetičnim koloidima zbog njihove magnetizacije koja je „on-off“ prirode uz i bez primjene vanjskog magnetskog

polja. Odvajanje se odvija uz prisutnost vanjskog magnetskog polja. Za odvajanje i pročišćavanje stanica i biomolekula najčešće se koriste superparamagnetične nanočestice željezova oksida upravo zbog svoje male veličine i velike aktivne površine, što im omogućava dobru dispreziju, brzo i efikasno vezanje biomolekula te reverzibilnu i kontroliranu flokulaciju. Sve se češće za specifično vezanje točno određenog antitijela na površinu odgovarajućeg antigena koristi metoda magnetske separacije.

2.3.2.2.

Uporaba u katalizi

Kataliza potpomognuta magnetskim nanočesticama ima brojne prednosti u odnosu na onu u kojoj sudjeluju veće čestice kao što su velika disperzija, velika reaktivnost i lako odvajanje supstrata ili liganada s katalizatora, što omogućava da se obje molekule brzo regeneriraju. Primjeri reakcija u kojima sudjeluju metalni katalizatori potpomognuti magnetskim nanočesticama su reakcije pripajanja ugljik-ugljik, hidroformilacija, hidrogenacija i reakcije polimerizacije.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. A. Akbarzadeh, S. Davaran, M. Samiei, *Nanoscale Res. Lett.* **7** (2012) 1-9.
2. J. M. D. Coey, *Magnetism and magnetic materials*, Cambridge University Press, New York, 2009, str. a) 264-306. b) 560-565.
3. S. Horikoshi, N. Serpone, *Microwaves in Nanoparticle Synthesis: Fundamentals and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2013, str. 1-23.
4. M. Mustapić, *Magnetske nanočestice tipa Fe₂B, NiCoB, FeCoB*, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2010, str. 2-4.
5. R. H. Kodama, *J. Magn. Magn. Mater.* **200** (1999) 359-370.
6. C. Luna, C. Mijangos, M. P. Morales, R. Sanz, C. J. Serna, M. Vázquez, *Physica B* **354** (2004) 71-79.
7. T. Hyeon, *Chem Commun.* **8** (2003) 927-934.
8. <http://www.hotelsrate.org/specific-surface-area-equation> (datum pristupa 20. kolovoza 2019.)
9. A. H. Lu, E. L. Salabas, F. Schüth, *Angew. Chem., Int. Ed.* **46** (2007) 1222-1241.
10. K. Khan, Q. Khan, H. Ur Rahman, S. Rehman, *Synthesis and application of magnetic nanoparticles*, One Central Press, London, 2014, str. 135-151.
11. I. B. Böhm, M. Colombo, S. Carregal-Romero, M.F. Casula, L. Gutiérrez, M. P. Morales, J. Heverhagen, D. Prospero, W. J. Parak, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 4306-4327.
12. H. G. Goma, L. Mohammed, D. Ragab, J. Zhu, *Particuology* **921** (2016) 1-11.
13. F. Abnisa, W. M. A. Wan Daud, Z. Hedayatnasab, *Mater. Des.* **123** (2017) 174-191.
14. M. Arruebo, R. Fernández-Pacheco, M. R. Ibarra, J. Santamaría, *Nano Today* **2** (2007) 22-31.
15. J. Audet, W. C. W. Chan, Q. Dai, H. F. Dvorak, S. Ohta, A. J. Tavares, S. Wilhelm, *Nat. Rev. Mater.* **1** (2016) 1-11.
16. A. Demourgues, E. Duguet, G. Goglio, F. Grasset, S. Mornet, E. Pollert, J. Portier, S. Vasseur, P. Veverka, *Prog. Solid State Chem.* **34** (2006) 237-247.

17. A. K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials* **26** (2005) 3995-4013.
18. C. A. Flask, T. K. Jain, V. Labhasetwar, D. L. Leslie-Pelecky, J. Richey, M. Strand, *Biomaterials* **29** (2008) 4012-4020.